

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-246311

(43)Date of publication of application : 13.10.1988

(51)Int.Cl.

A61K 7/00

(21)Application number : 62-079385

(71)Applicant : SHISEIDO CO LTD

(22)Date of filing : 31.03.1987

(72)Inventor : FUJINUMA YOSHIMORI

ASAHARA TOMOHISA

AKIYASU AKIRA

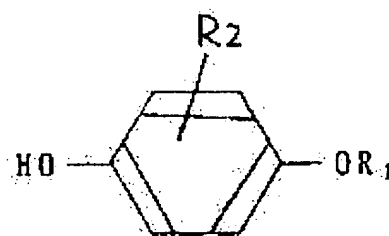
SUZUKI YUMIKO

(54) EXTERNAL AGENT FOR SKIN

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an external agent for skin, having high stability with time, excellent safety and excellent skin-beautifying effect, by using a specific hydroquinone derivative such as hydroxyalkyl ether of hydroquinone as an active component.

CONSTITUTION: The objective external agent for skin contains 0.01W20wt.%, preferably 1W15wt.% (based on the whole external agent) of a hydroquinone derivative expressed by formula (R₁ is 2W20C straight or branched-chain saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon group having ≥ 1 OH group; R₂ is H or 1W4C alkyl) [e.g. 2-(4-hydroxyphenoxy)-ethanol]. The compound of formula can be produced by reacting a halohydrin with hydroquinone or an alkylhydroquinone in the presence of an alkali.



12, 25, 27-30

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-246311

⑮ Int. Cl.⁴

A 61 K 7/00

識別記号

庁内整理番号

7306-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)10月13日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑭ 発明の名称 皮膚外用剤

⑰ 特 願 昭62-79385

⑱ 出 願 昭62(1987)3月31日

⑲ 発 明 者 藤 沼 好 守 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
⑲ 発 明 者 浅 原 智 久 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
⑲ 発 明 者 秋 保 暁 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
⑲ 発 明 者 鈴木 裕美子 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
⑳ 出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

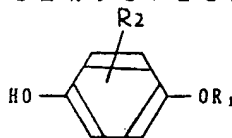
明 細 書

1. 発明の名称

皮膚外用剤

2. 特許請求の範囲

(1) 下記一般式であらわされるハイドロキノンの誘導体を含有することを特徴とする皮膚外用剤。



[式中、R₁は水酸基を1個以上有する炭素数2~20の直鎖または分枝状の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素を表わし、R₂はHまたは炭素数1~4のアルキル基を表す。]

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は皮膚美白効果が著しく改良された安全性の高い皮膚外用剤に関する。

[従来の技術]

皮膚のしみなどの発生機序については不明な点もあるが、一般には、ホルモンの異常や日光からの紫外線の刺激が原因となってメラニン色素が形成され、これが皮膚内に異常沈着するものと考えられている。このようなしみやあざの治療法にはメラニンの生成を抑制する物質、例えばビタミンCを大量に投与する方法、グルタチオン等を注射する方法あるいはレーアスコルビン酸、システインなどを軟膏、クリーム、ローションなどの形態にして、局所に塗布する方法がとられている。また欧米ではハイドロキノン製剤が医薬品として用いられている。しかしながらレーアスコルビン酸類は安定性の面で問題があり、水分を含む系では不安定で変色、変臭の原因となり、グルタチオン、システインなどのチオール系化合物は異臭が強い上、酸化されやすく化粧品への配合は避けられている。

さらにこれらの化合物はハイドロキノンを除いてはその効果の発現がきわめて緩慢であるため、

美白効果が十分でない。一方ハイドロキノンは効果は一応認められているが、感作性があるため一般には、使用が制限されている。そこでその安全性を向上させるため高級脂肪酸のモノエステルなどにする試みがなされているが、これらのエステルは体内の加水分解酵素によって分解されるため必ずしも安全とはいえない。

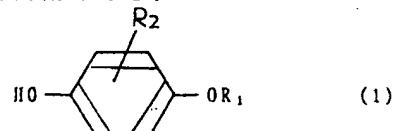
そこで本発明者らはこれらの問題を解決するものとしてハイドロキノンモノアルキルエーテル類が優れた化合物であることを見出し特許を出願した(特開昭61-159943)。そしてこれらの化合物のうちエチル、n-プロピル、n-ブチルなどのエーテル類は安定性、安全性、脱色効果の面で優れているが、このように効果の強過ぎるものは、長期間連用した場合には(白斑など)不自然な脱色が生ずるおそれがないわけではなく、また効果の緩慢なn-ヘキサシル、n-オクタデシルエーテルでは比較的高濃度で使用する必要があり、剤型によっては使用できないなどの制約をうける場合がある。

[発明が解決しようとする問題点]

このような事情に鑑み、本発明者等は経時安定性良好で、安全性にも優れ、かつ美白効果にも優れた皮膚外用剤を得ることを目的に鋭意研究を重ねた結果、ハイドロキノンのヒドロキシアルキルエーテル類がきわめて安全性に優れており、また安定性もよく、さらに皮膚美白効果もハイドロキノン以上に発揮することを認め、本発明を完成するに至った。

[問題点を解決するための手段]

すなわち、本発明は下記一般式(1)で表されるハイドロキノンの誘導体を含むことを特徴とする皮膚外用剤である。

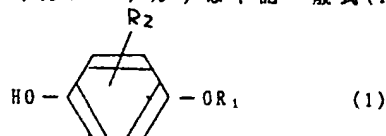


[式(1)中、R₁は水酸基を1個以上有する炭素数2~20の直鎖または分枝状の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素を表し、R₂はHまたは炭素数1~4のアルキル基を表す。]

本発明の皮膚外用剤は無刺激で感作性がほとんどなく、したがって長期連続使用、高濃度使用も可能であり、皮膚美白効果を十分に発揮させることができる。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明で用いるハイドロキノンの誘導体(ヒドロキシアルキルエーテル)は下記一般式(1)



[式(1)中、R₁は水酸基を1個以上有する炭素数2~20の直鎖状の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素を表わし、R₂はHまたは炭素数1~4のアルキル基を表す。]

で示される物質で、公知の合成法、例えば所定のハロヒドリンとハイドロキノンまたはアルキルハイドロキノンとを水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ピリジン、モルフォリン、テトラエチルアンモニウムヒドロキサイドなどのアルカリの存

在下で反応させることによって容易に合成することができる。

具体的に物質名を例示すれば、

2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール
3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチル-2-プロパノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-プロパノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ブタノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ペンタノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ヘキサノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ヘプタノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-オクタノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ノナノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-デカノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ウンデカノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ドデカノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-トリデカノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-テトラデカノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ペンタデカノール
1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ヘキサデカノール

1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ヘプタデカノール
 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-オクタデカノール
 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-ノナデカノール
 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-エイコサノール
 2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ)-エタノール
 2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェノキシ)-エタノール
 3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ)-1,2-プロパンジオール
 3-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェノキシ)-1,2-プロパンジオール
 2-(4-ヒドロキシ-2-tert-ブチルフェノキシ)-エタノール
 2-(4-ヒドロキシ-3-tert-ブチルフェノキシ)-エタノール
 3-(4-ヒドロキシ-2-tert-ブチルフェノキシ)-1,2-プロパンジオール
 3-(4-ヒドロキシ-3-tert-ブチルフェノキシ)-1,2-プロパンジオール

等があげられる。

配合量は皮膚外用剤全量中の0.01~20重量%好ましくは1~15重量%である。0.01重量%未満では美白効果に乏しく、20重量%を超えて配合しても効果の増加は望めない。

本発明の皮膚外用剤には上記した必須構成成分の他に通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用い

られる他の成分、例えば油分、紫外線吸収剤、酸化防止剤、界面活性剤、保湿剤、香料、水、アルコール、増粘剤、色材、皮膚栄養剤(酢酸トコフェロール、パントチン酸エチルエステル、グリチルリチン酸塩)等を必要に応じて適宜配合することができる。

次に本発明に用いる誘導体を合成する合成例について詳述する。

合成例 1 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール

ハイドロキノン11.0gと水酸化ナトリウム4.0gとを水30mlに溶解し、攪拌しながらエチレンクロロヒドリン 8.0gを20分間かけて滴下した。反応温度は、約70℃に保って約8時間攪拌後、室温まで冷却後、塩酸を加えて弱酸性とした後析出した結晶を濾別した。結晶中には本品の他に未反応のハイドロキノンと1,4-ビス-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンゼンが含まれるので、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ベンゼン)によって分離した。無色の結晶6.3g(収率41%)を得た。

融点 89.6~91.3℃

質量スペクトル $m/z=154$

C-13 NMR スペクトル(溶媒: DMSO-d₆):
 151.8 151.3 116.0 115.8ppm 以上ベンゼン環に由来するシグナル。
 70.4 60.0ppm 以上ヒドロキシエチル基に由来するシグナル。

なお上記反応でハイドロキノンの代りにハイドロキノンモノベンジルエーテルを用いて全く同様に反応させて得た縮合物をメタノール中で10% Pd炭素を用いて接触還元すると約70%に収率を向上させることができる。

合成例 2 3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオール

ハイドロキノン11.0gと水酸化カリウム5.6gとを水40mlに溶解し、煮沸攪拌しながらα-モノクロロヒドリン 11.05gを約30分間かけて滴下した。滴下終了後酢酸エチル200mlで抽出し、塩を濾別したのち溶媒を除去し、得られた固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ベンゼン)によって分離した。無色の結晶11.5g(収率62.4%)を得た。
 融点 124.0~125.0℃

質量スペクトル $m/z=184$

C-13 NMR スペクトル(溶媒: DMSO-d₆):
 151.8 151.2 115.8 115.7ppm 以上ベンゼン環に由来するシグナル。
 70.5 70.2 63.0ppm 以上グリセロール基に由来するシグナル。

なお上記反応でハイドロキノンモノベンジルエーテルとグリシドールとをジメチルホルムアミド中で約120℃で4時間加熱攪拌し、反応させるとグリセロールエーテルが得られ、これをメタノール中で10%Pd-炭素を用いて接触還元すると目的のハイドロキノンモノグリセロールエーテルが得られる。

合成例 3 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-プロパノール

ハイドロキノンモノベンジルエーテル2.0gをジグライム20mlに溶解し、ピリジン1mlを加えて約150℃で加熱攪拌しながら酸化プロピレン1.2gをジグライム20mlに溶解し約2時間かけた滴下した。その後約2時間反応させた。次に室温まで冷却したのち約70℃で減圧下で溶媒を留去し残渣を、シ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ベンゼン）によって精製すると融点101.2~101.9℃の淡黄色結晶状物質1.7g（収率86.0%）を得た。次に本品を10% Pd-炭素を用いてメタノール中で接触還元し、触媒を濾別したのちメタノールを留去すると無色ワックス状の固体として目的物が得られた。

融点 87.8~88.6℃

質量スペクトル $m/z=168$

C-13 NMR スペクトル（溶媒：DMSO-d₆）：
151.7 151.2 115.8 115.7ppm 以上ベンゼン環に由来するシグナル。

74.2 84.8 20.1ppm 以上プロピル基に由来するシグナル。

合成例 4 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-プロパノール
ハイドロキノン11.0gをジグライム50mlに溶解し、水酸化ナトリウム5.2gを加えて、約150℃で加熱撹拌しながら、1,2-エポキシイソブタン7.2gをジグライム30mlに溶解し約2時間かけて滴下した。

次に室温まで冷却したのち約70℃で減圧下で溶媒を留去し酢酸エチルに溶解し、不溶物を濾別したのち濃縮して得られた固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ベンゼン）によって精製し無色のワックス状物質6.2g

（収率 34.1%）を得た。

融点 119.8~120.3℃（メタノールで再結晶）

質量スペクトル $m/z=322$

C-13 NMR スペクトル（溶媒：DMSO-d₆）：
152.0 151.4 115.9 115.8ppm 以上ベンゼン環に由来するシグナル。

73.5 88.9 33.9 31.4 29.3 29.2 28.8

25.1 22.2 13.8ppm 以上テトラデシル基に由来するシグナル。

合成例 6 3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1,2-プロパンジオール 及び 3-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1,2-プロパンジオール

メチルハイドロキノン14.4gと水酸化カリウム5.

その後約2時間反応させた。次に室温まで冷却したのち約70℃、減圧下で溶媒を留去しテトラヒドロフランで抽出し不溶物を濾別したのち濃縮して得られた固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ベンゼン）によって精製し、無色結晶6.2g（収率 34.1%）を得た。

融点 107.0~109.3℃

質量スペクトル $m/z=182$

C-13 NMR スペクトル（溶媒：DMSO-d₆）：
152.2 151.3 115.8ppm 以上ベンゼン環に由来するシグナル。

77.4 88.9 28.6ppm 以上イソブチル基由来するシグナル。

合成例 5 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-テトラカノール

ハイドロキノン11.0gをジグライム50mlに溶解し、水酸化ナトリウム5.2gを加えて、約150℃で加熱撹拌しながら、1,2-エポキシテトラデカン21.2gをジグライム50mlに溶解し、約2時間かけて滴下した。その後約2時間反応させた。

6gと水40mlに溶解し、煮沸撹拌しながらα-モノクロロヒドリン 11.05gを約30分間で滴下した。

以下合成例2と同様の方法により精製した。

褐色粘稠な液体 収量13.9g（収率 70%）であった。

質量スペクトル $m/z=198$

C-13 NMR スペクトル（溶媒：DMSO-d₆）：

151.7 150.9 150.0 149.2 127.3 124.8

117.8 117.3 115.3 113.5 112.7 112.6ppm

以上ベンゼン環に由来するシグナル。

71.5 70.8 70.4 70.3 63.0 62.9 62.7

46.9 18.0 15.9 以上グリセロール基とメチル基によるシグナル。

合成例 7 3-(4-ヒドロキシ-2-tert-ブチルフェニル)-1,2-プロパンジオール 及び 3-(4-ヒドロキシ-3-tert-ブチルフェニル)-1,2-プロパンジオール

tert-ブチルハイドロキノン18.62gと水酸化カリウム5.6gと水40mlに溶解し、煮沸撹拌しながらα-モノクロロヒドリン 11.05gを約30分間で滴下した。

以下合成例6と同様の方法により精製した。

はじめ淡褐色粘稠な液体としてえられるが、次第

に結晶化する。収量18.0g(収量75%)であった。

質量スペクトル $m/z=240$

C-13NMRスペクトル(溶媒: DMSO-d₆):
151.5 149.7 138.7 118.5 114.0 111.7ppm
以上ベンゼン環に由来するシグナル。

71.5 70.3 70.2 63.0 62.9 46.9 34.3

29.9 29.4 ppm 以上グリセロール基と α -ブチル基によるシグナル。

融点の測定は西独メトラー社製P P 80によった。

[発明の効果]

次に本発明に用いるハイドロキノンの誘導体のうち代表的なものとしてヒドロキシエチル及びグリセロールエーテルの誘導体について美白効果を明かにするためにハイドロキノンおよびハイドロキノンモノカプリレートと比較して各種の評価試験を行った。

(1) 美白効果

イ) 美白効果の指標として一般に用いられているメラニン生成の酸化酵素チロシナーゼを阻害する割合(阻害率)で表す方法を用いた。

試料溶液: ハイドロキノンについて150、300および600mMの水溶液、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エタノール、3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオールについてはそれぞれ3、6、12mMの水溶液を調整した。

基質溶液: ドーパ5mgを蒸留水10に溶解した。

酵素溶液: チロシナーゼ(2000単位/mg、シグマ社)10mgを蒸留水に溶解して10mlとした。

測定: 試料0.05mlに基質溶液0.5mlおよび1/15Mリン酸緩衝溶液0.9mlを加え、25℃で5分間インキュベートした酵素溶液0.05mlを加えて1.5分間反応させ、475nmの吸光度を測定した。阻害率は次式によって算出した。

$$\text{阻害率} = \left(1 - \frac{T - T'}{C - C'} \right) \times 100(\%)$$

T : 阻害剤を添加した場合の吸光度

T' : 阻害剤を添加し、基質を加えない場合の吸光度

C : 阻害剤を添加しない場合の吸光度

C' : 阻害剤も基質も加えない場合の吸

光度

それぞれの濃度における阻害率を片対数方眼紙にプロットしてグラフ上より50%阻害率を表す濃度を求めた。その結果を表1に示す。

(以下余白)

表 1

| 化 合 物 | 50%阻害濃度(mM) |
|-------------------------------|-------------|
| ハイドロキノン | 9.0 |
| 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール | 0.2 |
| 3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオール | 0.2 |

上記の結果よりハイドロキノンと比較して本発明のエーテル類は、格段の阻害効果を示すことがわかる。

ロ) つぎに実施例6の乳液を用いて肝斑に悩む患者の治療効果試験を行った。

(試験方法)

肝斑に悩む被験者40名をパネルとし、半分の20名には実施例6の乳液を、残りの20名には実施例6から2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノールを除いた処

方の乳液(比較例)を、3ヶ月間毎日顔面に塗布させ、使用後の淡色化効果を下記の判定基準にもとずいて判定した。

(判定基準)

著効：色素沈着が目立たなくなった。

有効：色素沈着がかなり薄くなった。

やや有効：色素沈着がやや薄くなった。

無効：色素沈着に変化がなかった。

(判定)

○：被験者のうち著効および有効の示す割合が80%以上の場合

○：被験者のうち著効および有効の示す割合が50～80%の場合

×：被験者のうち著効および有効の示す割合が50%以下の場合

(結果)

| | |
|------|---|
| 実施例6 | ○ |
| 比較例 | × |

(2)皮膚累積刺激性

白色モルモット(各群5匹)の背部を毛刈りし、シェービングした後、ハイドロキノン、ハイドロキノンモノカプリレート、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール、3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオール、1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-アプロパノール、1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチル-2-アプロパノールの1%, 5%, 10%エタノール-水(1:1)溶液50μl(溶液または懸濁液)を一日一回ずつ四日間わたって塗布し、刺激の有無を毎日肉眼判定した。結果を表2に示す。表2中の数字は刺激の現れたモルモット数を表す。

表2から明らかなようにハイドロキノンモノカプリレートは強い刺激を示すのに対して、本発明のエーテル類は特に刺激が少ないことがわかる。

(以下余白)

表2

| 試料 | 塗布濃度 %(w/v) | 1日後 | 2日後 | 3日後 | 4日後 |
|----------------------------------|----------------|-----|-----|-----|-----|
| ハイドロキノ | 10 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオール | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-アプロパノール | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチル-2-アプロパノール | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ハイドロキノンモノカプリレート | 10 | 2 | 3 | 5 | 5 |
| | 5 | 2 | 2 | 3 | 3 |
| | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 |

(3)経時安定性

0.1N水酸化ナトリウム水溶液に1mMの濃度になるようにハイドロキノン、ハイドロキノンモノカプリレート、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール、3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオール、1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-テトラヒカノールを溶解し、37℃で着色度の経時変化を420nmにおける吸光度で測定した。結果を第1図に示す。第1図において曲線(1)はハイドロキノン、(2)はハイドロキノンモノカプリレート、(3)は本発明のエーテル群の各々の吸光度の経時変化である。第1図より明らかなようにハイドロキノンが速かに着色するのに対し、ハイドロキノンモノカプリレートはかなり安定になっている。しかし本発明のエーテル群は、更に安定でほとんど着色しないことがわかる。

次に処方系における安定性を確認する目的で、後述の実施例中2のクリームを使用して安定性試験を行った。すなわち、試料は後述の実施例2、及び実施例2の3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオールをハイドロキノンに代えたもの、ハイドロキノン

モノカプリレートに代えたもの、2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノールに代えたもの、1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチル-2-プロパノールに代えたもの、1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-プロパノールに代えたもの、以上6つの試料を37℃で1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月保存した後の着色度を表3に示す。表3より明らかなように、本発明に係るハイドロキノンのエーテル誘導体の経日安定性は極めて良好である。

(以下余白)

表3

| 経時 試料 | 1ヶ月 | 2ヶ月 | 3ヶ月 |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|
| 実施例 2 | ◎ | ◎ | ◎ |
| ハイドロキノン | △ | × | × |
| ハイドロキノンモノ カプリレート | ○ | ○ | △ |
| 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール | ◎ | ◎ | ◎ |
| 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチ ル-2-プロパノール | ◎ | ◎ | ◎ |
| 1-(4-ヒドロキシフェノキシ) -2-プロパノール | ◎ | ◎ | ◎ |

◎：ほとんど着色しない

○：軽度の着色

△：着色する

×：ひどい着色

(4) 接触感作性

試験法：体重370-420の健康なモルモットを使用し、佐藤らの方法(Sato Y., Katsumura Y., Ichikawa H., Kobayashi T., et al., A modified technique of guinea pig testing to identify delayed hypersensitivity allergens; Contact Dermatitis, 7, 225-237, 1981)に準じて行なった。

判定基準：

紅斑及び痂皮の形成

| 判定基準 | 評点 |
|--------------------|----|
| 紅斑の全く認められないもの | 0 |
| 僅かな紅斑が認められるもの | 1 |
| 明らかな紅斑が認められるもの | 2 |
| 中程度の紅斑が認められるもの | 3 |
| 強い紅斑に僅かな痂皮が認められるもの | 4 |

(以下余白)

浮腫の形成

| 判定基準 | 評点 |
|----------------|----|
| 浮腫の全く認められないもの | 0 |
| 僅かな浮腫の認められるもの | 1 |
| 中程度の浮腫の認められるもの | 2 |
| 強い浮腫の認められるもの | 3 |

試料：ハイドロキノン、ハイドロキノンモノプロピルエーテル、3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオールの3種について試験を実施した。

結果を表4に示す。表4から明らかなごとく、接触感作性の強さはハイドロキノン>ハイドロキノンモノプロピルエーテル>3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオールの順であり、ハイドロキノンモノヒドロキシアール誘導体は、単なるアルキルエーテルより感作性がさらに低いことが明らかである。

表-4

| 試料 | インダクション | チャレンジ | 結果 |
|-----------------------------------|---------|-------|----------|
| ハイドロキノン | 5(%) | 5(%) | 5/5 2.8 |
| ハイドロキノン モノプロピル エーテル | 5(%) | 5(%) | 3/5 1.0 |
| 3-(4-ヒドロキシフェノキシ)- 1,2-プロパンジオール | 5(%) | 5(%) | 4/10 0.5 |

〔実施例〕

次に実施例をあげて本発明をさらに詳しく、説明する。本発明はこれによって限定されるものではない。配合量は重量%である。

実施例1 クリーム

| | |
|-------------------------------|------|
| 実施例2 | クリーム |
| ステアリン酸 | 8.0 |
| ソルビタンモノステアリン酸 | |
| エステル | 2.0 |
| ポリオキシエチレン(20モル) | |
| ソルビタンモノステアリン酸エステル | 1.5 |
| プロピレングリコール | 10.0 |
| 3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオール | 5.0 |
| 亜硫酸水素ナトリウム | 0.01 |
| エチルパラベン | 0.3 |
| 香料 | 適量 |
| イオン交換水 | 残余 |
| (製法) | |

イオン交換水にプロピレングリコールを加え加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化をおこない、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

| | |
|------------------------|------|
| ステアリン酸 | 5.0 |
| ステアリルアルコール | 4.0 |
| ステアリン酸アチルアルコール | |
| エステル | 8.0 |
| グリセリンモノステアリン酸 | |
| エステル | 2.0 |
| プロピレングリコール | 10.0 |
| 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール | 1.0 |
| 苛性カリ | 0.2 |
| 亜硫酸水素ナトリウム | 0.01 |
| 香料 | 適量 |
| イオン交換水 | 残余 |
| (製法) | |

イオン交換水にプロピレングリコールと苛性カリを加え溶解し加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応をおこさせる。その後ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

| | |
|---------------------------------|------|
| 実施例3 | クリーム |
| ステアリルアルコール | 7.0 |
| ステアリン酸 | 2.0 |
| 水添ラノリン | 2.0 |
| スクワラン | 5.0 |
| 2-オクタリドデシルアルコール | 6.0 |
| ポリオキシエチレン(25モル) | |
| セチルアルコールエーテル | 3.0 |
| グリセリンモノステアリン酸エステル | 2.0 |
| プロピレングリコール | 5.0 |
| 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチル-2-プロパノール | 10.0 |
| 香料 | 適量 |
| 亜硫酸水素ナトリウム | 0.03 |
| エチルパラベン | 0.3 |
| イオン交換水 | 残余 |
| (製法) | |

イオン交換水にプロピレングリコールを加え加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化をおこない、ホモミキサーで均一に乳化し

た後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

実施例4 クリーム

| | |
|-----------------------------|------|
| 固形パラフィン | 5.0 |
| 密ロウ | 10.0 |
| ワセリン | 15.0 |
| 流動パラフィン | 41.0 |
| グリセリンモノステアリン酸 | |
| エステル | 2.0 |
| ポリオキシエチレン(20モル) | |
| ソルビタンモノラウリン酸エステル | 2.0 |
| 石鹼粉末 | 0.1 |
| 硼砂 | 0.2 |
| 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-テトラデカノール | 0.01 |
| イオン交換水 | 残余 |
| 香料 | 適量 |
| 亜硫酸水素ナトリウム | 0.03 |
| エチルパラベン | 0.3 |

(製法)

エチルパラベン 0.3

(製法)

イオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行いホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

実施例6 乳液

(油相部)

| | |
|-----------------|-----|
| ステアリン酸 | 1.0 |
| ビーズワックス | 1.0 |
| ワセリン | 2.5 |
| 脱臭ラノリン | 1.5 |
| 月見草油 | 2.0 |
| ミリスチン酸イソプロピル | 5.0 |
| ポリオキシエチレン(60モル) | |
| 硬化ヒマシ油 | 2.0 |

イオン交換水に石鹼粉末と硼砂を加え加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

実施例5 乳液

| | |
|---------------------------|------|
| ステアリン酸 | 2.5 |
| セチルアルコール | 1.5 |
| ワセリン | 5.0 |
| 流動パラフィン | 10.0 |
| ポリオキシエチレン(10モル) | |
| モノオレイン酸エステル | 2.0 |
| ポリエチレングリコール1500 | 3.0 |
| トリエタノールアミン | 1.0 |
| 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-プロパノール | 20.0 |
| イオン交換水 | 残余 |
| 香料 | 適量 |
| 亜硫酸水素ナトリウム | 0.01 |

| | |
|-----------|------|
| 酢酸トコフェロール | 0.05 |
| エチルパラベン | 0.2 |
| ブチルパラベン | 0.1 |
| 香料 | 適量 |

(水相部)

| | |
|------------------------|------|
| 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール | 8.0 |
| 亜硫酸水素ナトリウム | 0.01 |
| グリセリン | 5.0 |
| ヒアルロン酸ナトリウム | 0.01 |
| カルボキシビニルポリマー | 0.2 |
| 水酸化カリウム | 0.2 |
| 精製水 | 残余 |

(製法)

油相部を70℃にて溶解する。水相部を70℃にて溶解し、水相部に油相部を混合し、乳化機で乳化後熱交換機で30℃まで冷却する。

実施例7 乳液

| | |
|----------------|-----|
| マイクロクリスタリンワックス | 1.0 |
|----------------|-----|

| | |
|--|------|
| 密ロウ | 2.0 |
| ラノリン | 20.0 |
| 流動パラフィン | 10.0 |
| スクワラン | 5.0 |
| ソルビタンセスキオレイン酸 | |
| エステル | 4.0 |
| ポリオキシエチレン(20モル) | |
| ソルビタンモノオレイン酸エステル | 1.0 |
| プロピレングリコール | 7.0 |
| 3-(4-ヒドロキシ-2or3-メチルフェノキシ)-1,2-プロパンジオール | 3.0 |
| イオン交換水 | 残余 |
| 香料 | 適量 |
| エチルパラベン | 0.3 |
| 亜硫酸水素ナトリウム | 0.01 |

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱溶解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながら、これに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均

一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

| | |
|---|------|
| 実施例8 | 化粧水 |
| (アルコール相) | |
| 95%エチルアルコール | 25.0 |
| ポリオキシエチレン(25モル) | |
| 硬化ヒマシ油エーテル | 2.0 |
| 酸化防止剤 | 適量 |
| 防腐剤 | 適量 |
| 香料 | 適量 |
| 3-(4-ヒドロキシ-2or3-tert-ブチルフェノキシ)-1,2-プロパンジオール | 1.0 |

(水相)

| | |
|---------------|-----|
| グリセリン | 5.0 |
| ヘキサメタリン酸ナトリウム | 適量 |
| 紫外線吸収剤 | 適量 |
| イオン交換水 | 残余 |

(製法)

水相、アルコール相を調整後可溶化する。

| | |
|-------------------------------|------|
| 実施例9 | ゼリー |
| 95%エチルアルコール | 10.0 |
| ジプロピレングリコール | 15.0 |
| ポリオキシエチレン(15モル) | |
| オレイルアルコールエーテル | 2.0 |
| カルボキシビニルポリマー | |
| (米国グッドリッチ社製: | |
| 商品名:カーボポール941) | 1.0 |
| 苛性ソーダ | 0.15 |
| Ｌ-アルギニン | 0.1 |
| 3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオール | 7.0 |
| 紫外線吸収剤 | 適量 |
| 香料 | 適量 |
| メチルパラベン | 0.2 |
| エチルパラベン | 0.3 |
| イオン交換水 | 残余 |

(製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを均一に溶解し、一方95%エタノールにジプロピレングリコール、ポリオキシエチレン(15モル)オレイル

アルコールエーテル、その他の成分を溶解し、水相に添加する。ついで苛性ソーダ、Ｌ-アルギニンで中和させ増粘する。

実施例10 美容液

| | |
|---------------------------|------|
| (A) | |
| エタノール(95%) | 10.0 |
| ポリオキシエチレン(20モル) | |
| オレイルエーテル | 1.0 |
| メチルパラベン | 0.15 |
| パントテニールエチルエーテル | 0.1 |
| (B) | |
| 水酸化カリウム | 0.1 |
| (C) | |
| グリセリン | 5.0 |
| ジプロピレングリコール | 10.0 |
| 亜硫酸水素ナトリウム | 0.03 |
| 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-プロパノール | 7.0 |
| カルボキシビニルポリマー | 0.2 |
| 精製水 | 残余 |

A、Cをそれぞれ均一に溶解し、CにAを加えて可溶化する。ついでBを加えたのち充填を行う。

実施例 11 バック

| | |
|------------------------|------|
| 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール | 3.0 |
| 亜硫酸水素ナトリウム | 0.03 |
| ポリビニルアルコール | |
| (ケン化度90、重合度2,000) | 13.0 |
| エタノール | 7.0 |
| グリセリン | 10.0 |
| オリーブ油 | 3.0 |
| 酢酸トコフェロール | 0.2 |
| エチルパラベン | 0.2 |
| 香料 | 0.2 |
| 精製水 | 残余 |
| (製法) | |
| 各成分を80℃で加熱混合したのち充填を行う。 | |

実施例 12 粉末入りバック

(アルコール相)

| | |
|--|------|
| 95%エタノール | 2.0 |
| エチルパラベン | 0.3 |
| 香料 | 適量 |
| 色材 | 適量 |
| 3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ)-1,2-プロパンジオール | |
| 及び 3-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェノキシ)-1,2-プロパンジオール | 7.0 |
| (水相) | |
| プロピレングリコール | 7.0 |
| 亜鉛華 | 25.0 |
| カオリン | 20.0 |
| イオン交換水 | 残余 |

(製法)

室温にて水相を均一に調整する。ついで室温にて調整したアルコール相を添加し均一に混合する。

図面の簡単な説明

4. 第1図の簡単な説明

第1図は本発明に係わるハイドロキノンの誘導体

の経時安定性(420nmの吸光度)を示す。

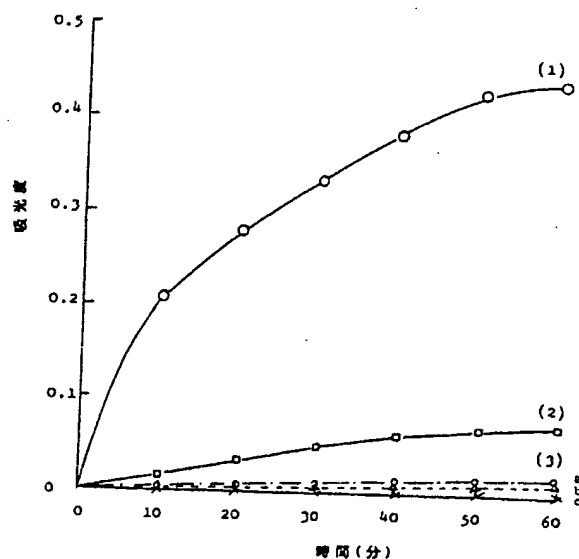
- (1) ハイドロキノン
- (2) ハイドロキノンモノカプリレート
- (3) a 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-エタノール
- b 3-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1,2-プロパンジオール
- c 1-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-テトラヒカノール

特許出願人 株式会社 資生堂

別紙

図面の浄書(内容に変更なし)

第 1 図



手続補正審(方式)

昭和62年7月1日

特許庁長官 黒田明雄殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第79385号



2. 発明の名称

皮膚外用剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区銀座7丁目5番5号

名称 (195)株式会社 資生堂

代表者 大野良雄

4. 補正命令の日付

昭和62年6月3日(発送日;同月30日)

5. 補正の対象

図面

6. 補正の内容

第1図を別紙のとおり補正する。

(内容に変更なし)

以上

方 式
審 査

